

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

539
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

François RIVIÈRE

de la Faculté de Médecine de Paris
Ancien. Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

né à Blois le 29 Mai 1910

**TRAITEMENT DE LA DOULEUR
DES ÉTATS ANGINEUX
PAR L'ASSOCIATION
HISTAMINE - HISTIDINE**

Président : M. LAUBRY, Professeur

LE FRANÇOIS, Éditeur
91, Boulevard Saint-Germain
PARIS

—
1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

François RIVIÈRE

de la Faculté de Médecine de Paris

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

né à Blois le 29 Mai 1910

**TRAITEMENT DE LA DOULEUR
DES ÉTATS ANGINEUX
PAR L'ASSOCIATION
HISTAMINE - HISTIDINE**

Président : M. LAUBRY, Professeur

LE FRANÇOIS, Éditeur
91, Boulevard Saint-Germain
PARIS

—
1939

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.		MM.	
ALGLAVE . . .	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS . . .	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET. . . .	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT. . . .	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER . .	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL. . . .	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE. .	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique Chirurgicale.
AUBERTIN . . .		BROCQ	
BRULE		CADENAT.	
CHABROL		GATELLIER. . . .	
DONZELOT		MOURE.	
DUVOIR		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT. . .			
SEZARY			
MM.			
ECALLE	}	Clinique obstétricale.	
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé . . .	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur LAUBRY

*qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de mon jury de
thèse.*

*Hommage respectueux de ma profonde
gratitude.*

A Monsieur le Professeur GUILLAUME LOUIS

Directeur de l'Ecole de Médecine de plein exercice de Tours,

dont l'extrême bienveillance me fût si précieuse au début de mes études médicales.

Respectueux témoignage de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Maurice LUZUY

ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris,

dont les conseils amicaux me furent tant de fois si utiles.

En témoignage de ma profonde sympathie.

A MES COMPAGNONS D'ETUDE
de la Faculté de Pharmacie de Paris.

ROBERT M. MIDY,
PIERRE C. WIRTH.

Docteurs en Pharmacie de l'Université de Paris.

En témoignage de notre inaltérable amitié.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En témoignage de mon infinie reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

CHAPITRE PREMIER

L'AMINOTHERAPIE ANTIALGIQUE

a) ACTUALITE DE L'AMINOTHERAPIE ANTIALGIQUE

La thérapeutique par les acides aminés et leurs dérivés a été introduite par de nombreux auteurs dans les domaines les plus variés de la pathologie, avec plus ou moins de succès, et l'une des applications les plus récentes de cette méthode, et peut-être une des plus heureuses, a pour objet le traitement de la douleur.

Certes, traiter la douleur, ce n'est point, hélas, supprimer la maladie qui en est la cause, mais dans une affection de pathogénie obscure comme l'angine de poitrine par exemple, la suppression de la douleur n'est-elle point le premier but à atteindre, même en l'absence de traitement causal efficace ?

Or, qu'il s'agisse de douleurs articulaires, d'algies nerveuses, de douleurs vasculaires ou de douleurs viscérales, l'aminothérapie se présente à nous comme un traitement simple et inoffensif des phénomènes algiques. Il suffit, pour se rendre compte de la diffusion de cette thérapeutique, de consulter la liste, de jour en jour plus longue, des nombreuses publications parues sur ce sujet : l'histidine, le tryptophane, l'histamine, ont fait l'objet de multiples essais dans lesquels ces corps ont été utilisés à des concentrations variées, et selon des modes d'administration différents, allant de l'ionisation à doses infinitésimales, aux injections de quantités notables par voie intradermique.

Pour nous, sans vouloir entrer dans des discussions théoriques sur la pathogénie de la douleur, que la pauvreté de l'expérimentation rend trop souvent stériles, nous avons voulu simplement étudier, au cours de ce modeste travail, ce que l'on peut attendre du traitement de la douleur dans les états angineux, par les injections intradermiques de l'association Histamine-Histidine.

De l'expérimentation clinique à laquelle nous avons pu nous livrer, nous avons retiré l'impression très nette que ce mode particulier d'aminothérapie nous donne le moyen d'apporter un soulagement rapide et durable aux souffrances si pénibles des angineux. Avant de passer à l'étude des documents sur lesquels nous avons fondé notre impression, nous rappellerons brièvement les propriétés des corps composant l'association thérapeutique que nous avons utilisée.

b) MODE D'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'HISTIDINE ET DE L'HISTAMINE

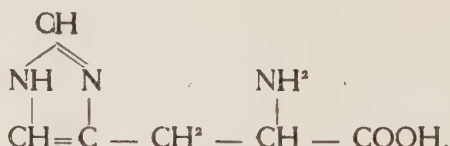
I. — HISTIDINE.

Origine :

L'histidine constitue (avec l'arginine et la lysine), l'une des trois bases hexoniques de KOSSEL, provenant de l'hydrolyse des matières albuminoïdes. KOSSEL montre sa présence dans le dédoublement de la sturine (protamine de l'esturgeon). On l'a trouvée ensuite dans les produits de l'hydrolyse de diverses albumines par les acides minéraux, ou de leur désintégration par la trypsine.

Constitution chimique :

L'histidine est un acide aminé lévogyre, à noyau hétérocyclique azoté (dérivé de l'imidazol), possédant deux fois la fonction amine, et une fois la fonction acide. C'est l'acide ϵ -imidazol- α -aminopropionique, de formule :



Propriétés, action physiologique et thérapeutique :

L'histidine, constituant indispensable des matières protéiques forme les 11/100 de l'hémoglobine. Sous l'influence de certains microbes, dans l'intestin, en présence de glucides et de peptones, l'histidine, par décarboxylation, donne l'histamine ou b-imidazol éthylamine.

En schématisant son action physiologique à l'extrême, on peut dire que l'histidine a une action neurotrope trophique et sédative (régulation du système vago-sympathique).

Nous n'insisterons pas, ici, pour limiter strictement notre sujet, sur les diverses méthodes thérapeutiques mettant à profit l'action trophique de l'histidine : traitement des anémies par l'histidine en association avec le tryptophane (FONTES et THIVOLLE), traitement par l'histidine des ulcères gastroduodénaux (ARON et WEISS, LENORMAND), traitement des troubles trophiques divers (CRAPS et ALECHINSKY).

Rappelons seulement les méthodes thérapeutiques mettant à profit l'action neurotrope et antialgique de l'histidine :

ARON avait déjà signalé dans sa thèse sur l'ulcère expérimental le rôle antialgique de l'association histidine-tryptophane sur la crise ulcéreuse.

LENORMAND dans un article du Journal de Médecine et de Chirurgie met en relief l'action de la solution histidine-tryptophane sur diverses algies nerveuses.

Mlle VELENTZAS, dans sa thèse, a confirmé la valeur antialgique de l'histidine associée au tryptophane dans le traitement de l'angor et des états angineux, valeur déjà proclamée par de nombreuses observations publiées en 1933 par HALBRON, LENORMAND et DARTIGUE, en 1934 par Paul VÉRAN.

HALBRON et LENORMAND ont montré en 1934 que la valeur antialgique de l'histidine seule (en solution à 4 %) était aussi grande que celle de l'association histidine-tryptophane.

TRUELLE étudiant dans sa thèse de manière systématique le mode d'action des injections intradermiques d'histidine montre les remarquables résultats obtenus dans les syndromes douloureux les plus divers et en particulier dans l'angine de poitrine.

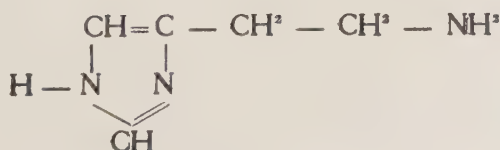
II. — HISTAMINE.

Origine :

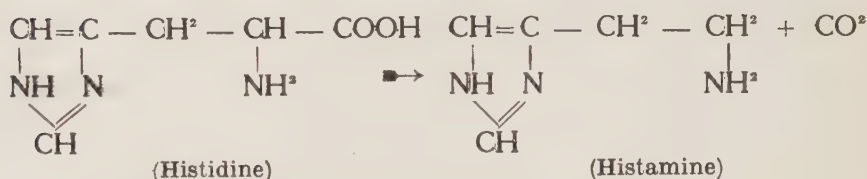
Découverte en 1909 par BARGER et DALE, dans l'ergot de seigle, l'histamine qui explique en partie l'action physiologique des préparations d'ergot, dérive de l'histidine par décarboxylation comme nous l'avons vu plus haut, et ne constitue pas un élément essentiel de la matière protéique : elle n'existe dans les tissus que par formation endogène à partir de l'histidine, soit par fermentation microbienne, soit par action diastasique.

Constitution chimique :

L'histidine est une base aminée possédant deux fois la fonction amine, à noyau dérivé de l'imidazol : c'est la 6-imidazol ethylamine de formule :



On peut ainsi représenter le passage de l'histidine à l'histamine :



Propriétés, action physiologique et thérapeutique :

L'Histamine, comme nous venons de le voir, n'est pas un constituant normal de la matière vivante. Elle n'existe dans les tissus qu'à des taux extrêmement faibles (de l'ordre de quelques 1/10 de mgr par kg.).

Son action physiologique est très complexe, aussi signalerons-nous rapidement ses propriétés physiologiques générales pour insister davantage sur son action locale cutanée.

Rappelons brièvement son action stimulante sur les organes à fibres musculaires lisses : augmentation de la sécrétion gastrique (CARNOT et LIBERT), augmentation de la fréquence des contractions cardiaques, augmentation de la diurèse, *dilatation des capillaires et des artérioles* ; son action antagoniste de l'adrénaline dont elle provoque la sécrétion.

Certains pharmacologistes la considèrent comme « une véritable hormone tissulaire jouant le rôle d'agent médiateur dans la transmission neuro-humorale », ce qui expliquerait sa présence dans la peau irritée par des agents physiques ou chimiques : ceci nous amène à nous étendre un peu sur *l'action locale cutanée de l'histamine*.

Cette action locale cutanée a été étudiée par de nombreux auteurs : (LEWIS et GRANT, ROUSSY et MOSINGER, DEUTSCH, BETTMAN), et par des procédés divers (ionisation, scarifications, piqûres intradermiques).

Dans tous les cas, il se produit au point d'introduction de l'histamine la triade réactionnelle de LEWIS : rougeur locale presque immédiate, réaction érythémateuse diffuse, variable, d'origine reflexe probable, puis apparition deux ou trois minutes après d'une petite boule d'œdème. Ces phénomènes cutanés qui s'accompagnent d'une sensation de démangeaison, sont variables en intensité suivant les individus, durent environ 1/2 heure et ne provoquent aucune réaction générale (FIESSINGER et GAJDOS).

L'analogie de ces phénomènes locaux sur le mécanisme desquels les physiologistes ne sont pas tous d'accord, avec l'action des agents physiothérapiques locaux généralement employés contre la douleur, a permis d'attribuer à l'histamine un pouvoir analgésique que les nom-

breuses études thérapeutiques françaises ou étrangères n'ont fait que confirmer.

DEUTSCH le premier se servit de l'action révulsive de l'histamine dans le traitement des douleurs articulaires en faisant pénétrer le médicament par ionisation. JACCHIA, BURCKHARDT, DELHERM et GAJDOS ont repris ces idées et ces travaux, WEISSENBACH, FRANÇON et PERLES en France précisèrent la technique, la posologie et les lieux d'élection des injections intradermiques.

Quel est le mécanisme exact de cette action antalgique? ; la discussion des diverses hypothèses en présence sortirait du cadre de ce modeste travail.

c) INTERET DE L'ASSOCIATION HISTAMINE-HISTIDINE

De cette rapide revue des propriétés physiologiques de l'histidine et de l'histamine il ressort que ces deux corps de constitution chimique voisine possèdent une action pharmacodynamique commune, l'action antalgique, tout en étant par ailleurs doués de propriétés générales tout à fait différentes.

Cette identité d'action vis-à-vis de la douleur rendait logique l'essai d'utilisation de leur association.

L'intérêt de la solution mixte histamine-histidine a d'ailleurs été démontré par ARON dans le traitement de la douleur. Cet auteur a écrit : « les résultats obtenus sont plus rapides, plus durables et plus constants que ceux que l'on peut obtenir avec l'histamine et l'histidine employées séparément ».

Signalons tout récemment la thèse soutenue par CHABANIER devant la Faculté de Médecine de Paris sur « L'étude critique de la valeur antalgique des injections intradermiques de l'association histamine-histidine » où l'auteur examine les intéressants résultats obtenus dans les diverses algies du système locomoteur, les algies nerveuses, vasculaires et viscérales, et signale notamment l'action dans le traitement des douleurs angineuses.

Nous n'avons donc point la prétention d'avoir innové en la matière, mais seulement d'avoir essayé plus particulièrement dans ce dernier domaine une thérapeutique simple et souvent efficace.

Avant de passer à la publication des résultats obtenus, nous avons jugé utile de rappeler dans les pages qui vont suivre, quelques généralités sur la douleur dans les états angineux qui permettront au lecteur de mieux saisir les fondements de la méthode utilisée.

CHAPITRE DEUXIÈME

ETUDE PARTICULIERE DE LA DOULEUR DES ETATS ANGINEUX

Nous avons délibérément écarté de cette étude les considérations sur l'angor en général, pour borner notre étude à celle de la douleur des états angineux qui constitue un des éléments essentiels de ce syndrome.

a) PATHOGENIE DE LA DOULEUR ANGINEUSE

Définissons la douleur angineuse par ces quelques mots qui éclairent sa pathogénie : « C'est la douleur qui traduit la souffrance du plexus cardioaortique », ou, par cette citation empruntée à LERICHE et FONTAINE : « Ce que toutes les formes d'angor ont de commun, c'est qu'elles sont dues en dernière analyse à l'excitation des fibres cardiaques ou cardio-aortiques sensitives. Ce qui varie d'un cas à l'autre, c'est la cause de l'excitation de ces fibres ».

La douleur de l'angine de poitrine, quelles qu'en soient les causes, est donc une *douleur viscérale, cardio-aortique*. Quel est le mécanisme des douleurs cardio-aortiques ?

b) MECANISME ET PERCEPTION DES DOULEURS CARDIO-AORTIQUES

Rôle de la susceptibilité nerveuse.

I. — THÉORIE CLASSIQUE. INSENSIBILITÉ DES VISCÈRES.

Tous les auteurs classiques sont d'accord pour admettre que la douleur cardio-aortique, comme la majorité des douleurs viscérales, est toujours une douleur transmise.

Les viscères, on le sait, sont insensibles aux excitants habituels du système cérébro-spinal ; en ce qui concerne le cœur, de nombreux expérimentateurs ont confirmé son insensibilité totale aux diverses incitations capables de faire naître la douleur.

Cependant le cœur et l'aorte sont particulièrement riches en filets nerveux groupés en plexus, dont les éléments d'origine sympathique ou pneumogastrique reçoivent les incitations sensibles nées au niveau de ces viscères.

Comment expliquer la douleur au niveau de ces plexus ?

Ici deux opinions s'affrontent :

Les uns avec LENNANDER n'admettent pas le rôle du système nerveux sympathique et attribuent la douleur viscérale et plus particulièrement la douleur angineuse à une irritation des séreuses directement en rapport avec les organes intéressés (la souffrance des plexus cardiaques ne peut-elle point dépendre d'une lésion locale : médiastinite syphilitique, péricardite ?)

Les autres (ROOS, HEAD, MACKENZIE) attribuent la douleur angineuse à un réflexe viscéro sensitif : le sympathique constitue seulement une voie de conduction, pour l'incitation douloureuse dont le point de départ est constitué par les filets sensitifs du cœur ébranlés par une « incitation adéquate ».

Sur la nature de cette incitation adéquate on a discuté le rôle de l'ischémie, de la distension, du spasme, de l'inflammation.

Nous ne prendrons pas parti dans ces savantes controverses où des auteurs également qualifiés ont exprimé des avis opposés, sans doute parce que l'impossibilité d'une expérience stricte et précise ne permet pas la confirmation ou l'infirmerie d'hypothèses parfois séduisantes.

Contentons-nous de mettre en valeur une notion reconnue fondamentale par les expérimentateurs comme par les cliniciens : celle du rôle de la susceptibilité nerveuse dans le mécanisme des douleurs angineuses.

II. — RÔLE DE LA SUSCEPTIBILITÉ NERVEUSE DANS LE MÉCANISME DES DOULEURS ANGINEUSES.

Les expériences et les observations cliniques montrent que pour déclencher l'ébranlement douloureux du plexus cardio-aortique « l'incitation adéquate » n'est parfois suffisante que si elle se produit dans un organisme doué d'une hypersensibilité nerveuse.

En d'autres termes, il existe pour l'organisme sain, à l'état normal, un seuil de sensibilité qui ne peut être franchi que par des excitations violentes.

Dans certains états pathologiques, ce seuil s'abaisse et une incitation minime suffit à faire naître la douleur.

L'état normal nécessite, pour le déclenchement de la crise angineuse par exemple, une incitation particulièrement violente (oblitération brusque des coronaires, effort excessif).

Au contraire, dans les cas où l'hypermensibilité existe, causée soit par une atteinte antérieure des éléments nerveux, soit par un état humoral ou glandulaire déficient, soit par suite de fatigues ou de douleurs antérieurement ressenties, une minime incitation peut déclencher la crise douloureuse.

Nous ne pouvons mieux terminer ces quelques considérations sur le mécanisme de production de la douleur angineuse que par ces quelques lignes du Professeur René LERICHE : « Je pense que nous ne sommes pas tous égaux devant le phénomène douleur. Notre tempérament nous différencie en cela du voisin, notre tempérament, c'est-à-dire la qualité propre de nos hormones, leur valeur individuelle. Nous ne devons pas nous abstraire de cette notion dans le phénomène douleur ».

III. — MODE DE PERCEPTION DE LA DOULEUR ANGINEUSE : VOIES DE LA SENSIBILITÉ, PHÉNOMÈNES CONCOMITANTS.

Ayant brièvement étudié le point de départ du réflexe douloureux de l'angor, Vital LASSANCE décrit ainsi le chemin suivi par l'incitation réflexe pour arriver à la conscience : « Les filets sensibles du cœur passent par trois voies : 1° d'abord par la *voie sympathique* : ils quittent le cœur par les trois nerfs cardiaques, supérieur, moyen et inférieur, qui aboutissent chacun au ganglion cervical homonyme ; 2° ensuite par la *voie pneumogastrique* ; suivant les trois branches cardiaques de ce nerf, ils cheminent vers le bulbe ; 3° enfin par le *nerf dépresseur de Cyon* lorsque ce dernier existe indépendamment du vague, ce qui est la règle chez certains animaux comme le lapin, et l'exception chez l'homme.

Les expérimentateurs ont montré que l'excitation du bout central de ce nerf détermine un abaissement de la tension artérielle et arrache un cri douloureux à l'animal.

Les fibres qui suivent la voie sympathique arrivent donc aux ganglions correspondants et de là, vont rejoindre la moelle par les rami-communiquantes : ce sont les racines C¹, C², C³, et C⁴ pour le ganglion cervical supérieur, les racines C⁵ et C⁶ pour le ganglion cervical moyen et enfin les racines C⁵, C⁶, C⁷ (réunies dans le tronc du nerf vertébral), C⁸ et D¹ pour le ganglion étoilé, formé par la réunion du ganglion cervical inférieur et du premier ganglion thoracique.

Cette description purement schématique, car les variations individuelles sont extrêmement fréquentes, répond néanmoins aux voies de

conduction de la sensibilité cardiaque d'après la conception classique admise par la plupart des auteurs depuis Fr. FRANCK. Elle constitue un tableau commode pour comprendre la topographie des douleurs et les différentes interventions proposées par les chirurgiens.

L'excitation des fibres sensibles intra-cardiaques ou intra-aortiques va, par ces différentes voies, arriver à *des points de réflexion* où elle déclenchera des réflexes d'ordre divers. Les réflexes douloureux peuvent se produire, soit dans le ganglion sympathique (LERICHE), soit dans la moelle (MACKENZIE).

Là, l'ébranlement produit par l'excitation venue du cœur se transmet aux cellules sensibles médullaires et la douleur se fait sentir *dans le domaine des nerfs spinaux correspondants*.

Au niveau des ganglions ou des centres, se produisent à côté des phénomènes douloureux, des réflexes d'ordre sympathique : augmentation du tonus musculaire responsable d'après Danielopolu, de la *sensation de constriction* caractéristique de la douleur angineuse et des *manifestations cardiaques* et *vaso-motrices* qui peuvent accompagner la douleur.

CHAPITRE TROISIÈME

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR ANGINEUSE

a) COMMENT AGIR SUR LA DOULEUR ANGINEUSE. UTILISATION DE LA VOIE INTRADERMIQUE

Les quelques généralités du chapitre précédent nous ont montré combien la pathologie et le mécanisme de la douleur angineuse (sans préjuger de son étiologie) étaient complexes, et il suffit de parcourir la liste des différentes méthodes, médicamenteuses, physiothérapiques, chirurgicales, essayées, pour être convaincu de la difficulté du traitement de ce pénible syndrome.

Aussi ne pouvons-nous avoir la prétention de présenter dans ce modeste travail un traitement spécifique, d'efficacité évidente, mais seulement d'exposer impartialement les résultats intéressants auxquels nous a conduit l'essai d'un traitement dont la simplicité et l'innocuité nous avait séduit.

L'idée de traiter les douleurs viscérales par voie cutanée revient à LEMAIRE qui réalisa ce traitement par des injections de novocaïne. Après lui, SICARD et LICHTWITZ insistèrent sur l'action efficace des injections intradermiques dont le propre est d'utiliser pour agir contre la douleur, *la peau*, c'est-à-dire l'une des régions de l'économie les plus riches en éléments nerveux.

I. — COMMENT EXPLIQUER L'ACTION ANTIALGIQUE DES INJECTIONS INTRA-DERMIQUES?

Dans le cas des anesthésiques, SICARD et LICHTWITZ pensent que les injections intradermiques agissent probablement en inhibant le centre sympathique latéro-médullaire excité par l'incitation végétative d'origine viscérale : « Le centre sympathique latéro-médullaire subirait deux sortes de sollicitations : d'une part, une action excitatrice d'origine viscérale, et d'autre part, une action inhibitrice d'origine dermique qui interromprait le courant viscéro-médullo-cortical ».

Autrement dit, c'est en définitive par une action sur le système végétatif, qu'agirait l'incitation thérapeutique d'origine dermique.

II. — INTÉRÊT DU TRAITEMENT INTRADERMIQUE « LOCO-DOLENTI ».

LE DERMATOME.

THÉORIE MÉTAMÉRIQUE DE LA DOULEUR PROJETÉE.

La clinique a montré par quantité d'exemples, la possibilité d'obtenir une action analgésique profonde, viscérale, avec une médication appliquée superficiellement sur la peau : toute la thérapeutique antialgique révulsive, avec ses modalités infiniment variées, repose sur cette notion. Cette action thérapeutique en profondeur semble maxima quand on applique ce médicament sur une zone cutanée d'élection correspondant précisément à la surface cutanée où sont ressenties les douleurs viscérales que l'on cherche à combattre.

Cette zone dermique s'appelle le *dermatome*, dont on peut donner la définition suivante : le dermatome est le segment cutané au niveau duquel se projettent les douleurs viscérales, étant précisé qu'à chaque viscère correspond un dermatome déterminé qu'il tient sous sa dépendance.

ROSS, en 1888, formula le premier l'hypothèse des dermatomes et en a montré la topographie radiculaire.

HEAD précisa dans la suite les données de ROSS et donna des dermatomes une description restée classique. Il montra notamment l'analogie topographique du dermatome et de l'éruption zostérienne et des zones radiculaires que SCHERINGTON venait d'étudier. Plus récemment KAPPIS et MANDL ont vérifié expérimentalement l'existence des dermatomes et précisé leur topographie par des interventions sur les rami-communicantes (sections et infiltrations à la novocaïne).

La projection dermique des zones viscérales dans le cas des affections du cœur et de l'aorte est difficile à préciser en raison de la violence des douleurs, et de la complexité même des voies anatomiques de la douleur (complexité qui est à la base des échecs rencontrés par la thérapeutique chirurgicale des états angineux). Pour HEAD et MACKENZIE les affections aortiques sont transmises de D¹ à D⁴ à gauche. Dans l'angine de poitrine, quelle que soit son origine (coronaire, aortique, cardiaque) la diffusion est plus grande s'étendant jusqu'à C⁶ C⁷. Pour MANDL, elles seraient de C⁷ à D⁴.

Le Métamère :

Cette conception de la projection cutanée de la douleur viscérale profonde s'appuie sur la théorie métamérique qui diviserait l'organisme en tronçons superposés. Les vertébrés supérieurs et l'homme ne laissent pas apparaître clairement cette disposition métamérique comme les vertébrés inférieurs. Toutefois, si chez l'homme ou le vertébré supérieur elle est voilée sans être complètement invisible quand ils sont arrivés à la fin de leur vie embryonnaire elle apparaît nettement aux différents stades du développement intra-utérin. Même chez l'adulte, l'étude attentive de l'anatomie et de l'anatomie comparée révèle des indices de segmentation indiscutables, surtout dans le système nerveux et le squelette. L'imprécision apparente de la division du corps humain en métamères dont chacun comprend des éléments nerveux, osseux, musculaires et cutanés, tire son origine de plusieurs raisons dont la principale est la différence d'évolution des éléments composants le métamère. Les uns (groupe mésodermique) s'accroissent plus rapidement que les autres (groupe ectodermique), si bien que la superposition anatomique n'est plus conservée ; un décalage important en résulte, seulement topographique d'ailleurs, car physiologiquement les constituants du même métamère (neuromère, ostéomère, myomère, dermatomère) conservent une synergie complète.

En résumé, la conception métamérique de la douleur viscérale peut s'énoncer ainsi : « L'incitation née du viscère est transmise à la moelle par le système végétatif (rami-communicantes) ; là, elle se confond avec la voie sensitive cérébro-spinale et arrive à la corticalité ; à ce moment, elle est perçue mais est rapportée non au viscère, origine de l'incitation, mais au dermatome correspondant ».

Cette interrégion viscéro-cutanée, en vertu de laquelle les douleurs viscérales se projettent sur la peau, comporte une réciproque : la possibilité de voir se projeter sur les viscères les actions analgésiantes portées sur la peau. *A la projection des douleurs viscérales, s'oppose ainsi la projection viscérale de l'analgésie cutanée.*

Cette réciprocity d'action des interrégions cutané-viscérales, a été soulignée par ANTOINE qui a bien mis en évidence ce double fait : la douleur viscérale se projette vers la peau, mais l'analgésie cutanée s'étend jusqu'aux viscères.

Ainsi se trouve justifiée et réhabilitée, la tendance traditionnelle fondée sur l'instinct — qui a toujours poussé l'homme à lutter contre les douleurs viscérales, en appliquant des médications calmantes *locodolenti*, c'est-à-dire au point de projection pariétal de la douleur profonde ; l'analgésie dermique ainsi obtenue, se projette vers le viscère correspondant au dermatome douloureux.

A cette théorie métamérique de la douleur viscérale, telle que nous venons de l'exposer brièvement, nous devons apporter maintenant une réserve : tous les auteurs n'admettent pas que le viscère ne puisse manifester sa souffrance que par cette voie indirecte, en projetant sa douleur sur les territoires sensitifs cutanés. Pour certains auteurs (LERICHE), les plexus neuro-végétatifs seraient parfaitement capables de transmettre directement au cerveau des incitations douloureuses ; l'insensibilité des viscères serait une légende, et chaque viscère, le cœur et l'aorte en particulier, aurait sa sensibilité neurovégétative propre, profonde, indépendante de toute projection dermique. Nous verrons qu'il y a lieu de tenir compte de ce fait pour décider du choix de la solution antialgique.

III. — CHOIX DES CORPS ANTIALGIQUES.

Le choix de l'histamine est fondé sur le pouvoir analgésique de ce corps quand il est injecté dans le derme, pouvoir essentiellement lié, semble-t-il, à l'action *révulsive* de ce corps.

Quant à l'histidine, son emploi est fondé sur plusieurs considérations :

D'une part, l'histidine possède, comme nous l'avons montré plus haut, un pouvoir antialgique qui vient opportunément renforcer celui de l'histamine. Ce pouvoir n'est pas lié seulement, comme celui de l'histamine, à une action *révulsive* ; il semble être l'expression d'une véritable tendance neurotrope de cet acide aminé, en vertu de laquelle il exerce une action sédatrice élective sur les troncs nerveux et sur les plexus nerveux sympathiques, et notamment sur le plexus cardio-aortique.

D'autre part, il n'est pas interdit de penser que cet acide aminé peut posséder un pouvoir spécial sur les douleurs cardio-aortiques, analogue à celui que possèdent certains extraits de fibre cardiaque. Certains auteurs, notamment FREDERICQ, BROUHA, ont montré que certains aminoacides, et l'histidine en particulier, possèdent des actions physiologiques analogues à celles de certains extraits musculaires, et notamment de certains extraits myocardiques. Il n'est pas téméraire de penser que l'histidine puisse agir sur les douleurs angineuses à la manière de ces extraits, dont l'action hormonale sur les vaisseaux coronaires a été expérimentalement démontrée.

b) CHOIX DE LA SOLUTION EMPLOYEE

I. — SA TENEUR EN PRINCIPES ACTIFS.

Nous inspirant des travaux déjà publiés sur l'emploi en thérapeutique de l'association histamine-histidine et notamment de ceux d'ARON, nous nous sommes servis dans nos essais de la solution suivante :

0,04 gr. d'histidine

0,000125 gr. d'histamine

par cc.

Cette solution paraît à nos yeux avoir les avantages suivants :

1° Sa teneur en *Histidine* est celle qui correspond à une activité thérapeutique indéniable, notamment en ce qui concerne son action antialgique, ainsi que l'ont montré les publications de TRUELLE, ARON, HALBRON et LENORMAND, Mlle VELENTZAS.

2° Sa teneur en *Histamine* nous a paru la plus convenable eu égard à l'intensité des phénomènes locaux et mêmes généraux que peuvent déclencher des doses élevées.

Ces phénomènes survenant chez des malades à système neuro-végétatif et circulatoire instables comme les angineux, pourraient constituer un danger et faire donner à la thérapeutique un résultat à l'encontre du but visé. Il importe chez cette catégorie de malades de rester, plus que pour toute autre, en deça du seuil de nocivité.

II. — SON EXCIPIENT.

Rappelons l'importance de l'excipient qui joue un grand rôle dans l'allure plus ou moins douloureuse du traitement, surtout lorsqu'il s'agit de faire accepter à un malade aigri et sceptique une nouvelle thérapeutique parfois assez longue.

Nos essais nous ont confirmé comme à CHABANIER (Thèse Paris 1939) que la solution à employer doit être alcaline et que le pH optimum est voisin de 8.

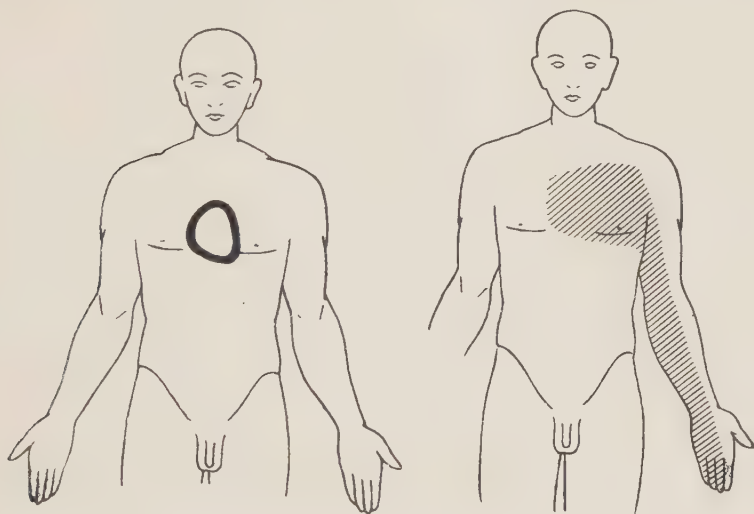
c) TECHNIQUE DES INJECTIONS INTRADERMIQUES

I. — TOPOGRAPHIE.

En principe les injections doivent toujours être faites loco-dolenti : elles suivront le trajet indiqué par le malade.

Dans l'angine de poitrine, nous avons vu l'imprécision assez grande de la localisation douloureuse : celle-ci sera en effet tantôt retrosternale, tantôt précordiale, tantôt irradiée dans le bras gauche, le cou, l'épigastre.

Les schémas ci-dessous montrent respectivement le contour de la projection anatomique de la région cardio-aortique et le dermatome correspondant, d'après HEAD, ROSS et MACKENZIE, KAPPIS, MANDL et LICHTWITZ.



/ contour de la projection
anatomique du viscère

/// dermatome correspondant
« d'après Head, Ross et Mackenzie,
Kappis et Mandl, et Lichtwitz »

II. — LE MATÉRIEL.

Le matériel utilisé est des plus simples : une très bonne seringue de 1 cc. divisée en 1/10 ou mieux en 1/20 de cc.

On peut utiliser des seringues spéciales pour intradermiques, de très faible diamètre intérieur rendant plus lisible la graduation, mais ce luxe est inutile.

L'aiguille utilisée doit être courte et très fine (1 cm. sur 4/10 de mm.).

III. — PRATIQUE DES INTRADERMIQUES.

Au point choisi, tendre la peau entre le pouce et l'index de la main gauche, disposer l'aiguille parallèlement à la peau, le biseau tourné vers le haut. Pénétrer dans le derme horizontalement de 2 à 3 mm. jusqu'à ce que le biseau de l'aiguille soit recouvert.

L'injection correctement effectuée devra faire apparaître à la base du biseau de l'aiguille, un bouton surélevé caractéristique.

Nous n'insistons pas davantage sur les détails de cette injection qui devient de plus en plus un acte médical des plus courants et des plus élémentaires.

IV. — LES QUANTITÉS A INJECTER.

Nous avons utilisé en général par séance de 0,5 à 1,5 cc. de solution répartis en 10 à 20 injections intradermiques espacées l'une de l'autre de 1 à 2 cm. au maximum. Remarquons que l'effet antalgique est d'autant plus marqué que le nombre des piqûres effectuées sur une surface douloureuse donnée, est plus grand. De même pour une quantité donnée de solution, l'effet antalgique est d'autant plus grand que les papules sont plus nombreuses, toutes choses égales d'ailleurs.

Nous avons volontairement réduit la quantité injectée par séance, dans le souci d'éviter encore davantage les incidents possibles avec des malades hyperexcitables au point de vue végétatif.

V. — LA DURÉE DU TRAITEMENT.

Le nombre total des injections à pratiquer est très difficile à préciser. Il faudra tenir compte, comme toujours en médecine, des cas particuliers, de l'intensité des phénomènes observés, de leur fréquence, des résultats obtenus en cours de traitement, des incidents possibles.

Dans l'ensemble, nous avons obtenus les résultats les plus satisfaisants avec des cures de 6 à 12 séances consécutives espacées de 24 ou 48 heures.

VI. — RÉACTIONS LOCALES ET GÉNÉRALES.

1° Réactions locales :

Les manifestations cutanées locales dues à peu près exclusivement à l'histamine, sont celles décrites par les auteurs qui en ont analysé les détails : LEWIS, ROUSSY et MOSINGER. Elles consistent en :

a) Une rougeur locale qui apparaît 10 à 20 secondes après l'injection et s'étend tout autour du point d'infiltration. Elle est la preuve de la réaction directe des vaisseaux cutanés à l'histamine.

b) Une aréole rouge, érythème d'origine réflexe par vaso-dilatation active, d'un diamètre variable de 3 à 5 cm.

c) Une boule d'œdème due à l'augmentation de la perméabilité capillaire sous l'influence de l'histamine.

Notons qu'avec le produit utilisé au cours de notre expérimentation, cette boule d'œdème n'apparaît qu'assez rarement, surtout si l'on injecte au même point, moins de 1/2 cc. de solution, ce qui a été le cas.

En même temps qu'apparaissent ces phénomènes constituant la triade de LEWIS dont nous avons déjà parlé, le malade accuse une sensation de démangeaison, ainsi qu'une légère anesthésie cutanée dans le territoire voisin du point d'injection, et une hyperthermie locale due à la vaso-dilatation capillaire. Ces phénomènes locaux ont été remarquablement décrits par Michel GODLEWSKI dans sa thèse.

2° Réactions générales :

Au cours de nos essais avec les concentrations utilisées, et les quantités injectées, volontairement restreintes en raison du caractère hypersensible des malades traités, nous n'avons pratiquement eu à observer *aucune réaction générale importante* en dehors d'une très légère céphalée fugace dans quelques cas d'ailleurs exceptionnels.

CHAPITRE QUATRIÈME

OBSERVATIONS

Nous ne ferons figurer, dans la liste qui va suivre, que nos observations les plus typiques, celles où le résultat obtenu a été le plus rapide et le plus probant. A la suite de celles-ci, nous condenserons l'ensemble des résultats obtenus dans un tableau synoptique. Pour donner à notre statistique plus de rigueur, ajoutons que nous avons fait entrer dans nos évaluations, des observations qui ont été réalisées par d'autres auteurs qui opéraient d'ailleurs sur les mêmes directives que celles que nous avons suivies.

Nous tenons à remercier à ce propos, MM. les Docteurs JEAN-MARTIN, CHABANIER et MAYONNADE de leur bienveillance et de l'aide qu'ils ont bien voulu nous apporter.

Les observations que nous citons ci-après sont classées d'après le plan suivant :

I. — Angor avec lésions organiques décelables.

- a) Aortite.
- b) Hypertension artérielle.
- c) Insuffisance cardiaque.

II. — Angor sans lésion organique décelable, mais vraisemblablement symptomatique d'une lésion cardiovasculaire latente (coronarite?).

III. — Angor d'origine toxique.

IV. — Angor d'origine réflexe.

V. — Angor d'origine névropathique.

I. — ANGOR AVEC LESIONS ORGANIQUES DECELABLES

a) *Angor d'origine aortique.*

OBSERVATION N° 1. — *Aortite syphilitique avec hypertension artérielle et hypertrophie du ventricule gauche.*

M. M... (53 ans).

Angor depuis 2 ans, avec crises très fréquentes obligeant le malade à s'aliter. Aortite syphilitique confirmée par la radio. Sérologie positive (B. W., HECHT et KAHN). Hypertrophie du ventricule gauche, hypertension : 21-12.

Un traitement intensif antisypilitique par le bismuth et les iodures a produit une amélioration sensible, mais les crises se produisent à intervalles variables et demeurent pénibles.

12 séances d'injections intradermiques de l'association Histamine-Histidine dans la région précordiale ont amendé considérablement l'intensité et la fréquence des crises, et permettent au malade de quitter la chambre tout en menant une vie très calme.

Une nouvelle crise survient, très grave, après deux mois de tranquillité. Une 2^e série de piqûres donne une nouvelle amélioration.

Nous n'avons pas revu le malade depuis juillet 1938.

Notons que l'hypertension, après une chute passagère, s'est maintenue autour de 19-11.

OBSERVATION N° 2. — *Aortite syphilitique avec hypertension artérielle (20-11) et légère hypertrophie cardiaque.*

M. H... (54 ans).

Angor depuis 14 mois, avec crises subintrantes réduisant à néant l'activité du malade.

Aortite syphilitique visible radiologiquement. Sérologie positive (B. W., HECHT, KAHN). Légère hypertrophie du ventricule gauche. Hypertension : 20-11.

Le traitement antisypilitique a amené une notable amélioration des symptômes, mais il reste une persistance des crises angineuses apparaissant surtout à l'effort. Au bout de 10 séances d'injections intradermiques de l'association Histamine-Histidine, amélioration notable persistant 2 mois, puis réapparition de quelques crises, très atténuées toutefois.

Une 2^e série de piqûres consolide les résultats obtenus. Les crises sont devenues très rares et très atténuées, mais comme dans l'observation déjà citée concernant un malade analogue, l'hypertension se maintient à un chiffre élevé avec des signes de fléchissement du myocarde.

Noter cependant que le malade, alité jusqu'alors, peut reprendre une légère activité.

b) *Angor avec hypertension artérielle.*

OBSERVATION N° 3. — *Angor d'effort avec hypertension artérielle.*
M. M... Paul (Magasinier). 57 ans.

Angor d'effort dont les premières manifestations remontent à 3 ans.

Les premières crises apparues au cours du travail cèdent bien à la trinitrine. Puis les crises se rapprochent, rendant impossible toute activité. Rien d'anormal au point de vue cœur et aorte. Tension artérielle 18-12.

Phénomènes d'angoisse très pénibles, obligeant le malade à rester au lit.

Le traitement par les injections intradermiques d'Histamine-Histidine est entrepris au milieu d'un état de mal angineux cédant seulement à la morphine.

Au bout de la première séance (7/10 cc. de solution), sédation des phénomènes d'angoisse, mais persistance d'un état douloureux qui dure 15 jours, pendant lesquels nous continuons les injections intradermiques. A la fin de la série, nette amélioration permettant la reprise d'une petite activité.

Nouvelles crises plus rares et sans phénomènes d'angoisse.

En conclusion : notable amélioration qui dure depuis août 1938.

OBSERVATION N° 4. — *Angor d'effort avec hypertension artérielle modérée, sans autres lésions cardio-vasculaires décelables.*
M. F... Jean (48 ans).

Angor d'effort très fréquent, dont les premières crises remontent à 18 mois.

Au début, elles cédaient à la trinitrine, et ne se produisaient qu'à des intervalles assez distants. Puis, elles se sont rapprochées et sont devenues presque quotidiennes quand nous examinons le malade (20-10-38).

Cœur sensiblement normal. Pas d'affection valvulaire, aorte non dilatée. Tension 18-11. Urée 0,40. Cholestérine 1,58.

Le malade offre un tableau impressionnant, le moindre effort étant impossible en raison de la douleur. La trinitrine qui calmait les crises auparavant, ne soulage plus le malade. Le pantopon et le sedol n'amènent qu'un soulagement très temporaire.

Nous instituons un traitement quotidien par l'association Histamine-Histidine, selon la posologie que nous avons fixée, et dès le second jour, le malade se sent soulagé. Dès le 3^e il se lève, et à la fin de la première semaine de traitement, il se considère comme complètement soulagé, n'ayant plus de crise depuis 5 jours.

On poursuit néanmoins le traitement pendant 3 semaines, jusqu'au 15 novembre 1938.

Les crises ne reparaissent plus et l'amélioration s'est maintenue jusqu'à présent.

OBSERVATION N° 5. — *Angor d'effort avec hypertension artérielle, 20-14 et hypertrophie discrète du ventricule gauche.*
Mme J... (Madeleine), 58 ans.

Présente un angor d'effort rendant la marche impossible. Le 8-12-38, l'examen montre un cœur normal, calme et régulier, un ventricule gauche légèrement hypertrophié, une aorte à peine élargie et opacifiée.

Tension artérielle 20-14.

La trinitrine n'agit plus au moment où nous examinons la malade. Une série de 14 injections intradermiques dans la zone précordiale, de 1 cc. de l'association Histamine-Histidine, amène une sédation durable qui se manifeste dès la 3^e séance. Les deux premières injections n'ont été suivies que de quelques heures de soulagement.

À la fin du traitement, la malade reprend quelques occupations ménagères et ne présente aucune rechute jusqu'au 24 février 1939, soit environ deux mois après la cessation des injections. Dès la 4^e piqûre de l'association Histamine-Histidine, le soulagement apparaît; une nouvelle série de 12 injections est alors pratiquée, toujours à raison d'une injection par jour.

Le soulagement se maintient, et à ce jour (25-4-1939), aucune récédive n'a été constatée.

OBSERVATION N° 6. — *Angor de décubitus avec hypertension artérielle.*
M. M.-H... (65 ans).

Hypertendu sans lésions cardiorénales apparentes. Légère hypertension à 19-10, bien supportée jusqu'alors.

A fait probablement un petit ictus il y a un an, qui n'a pas eu de suites graves en dehors d'une certaine hypoesthésie cutanée du bras droit, dont la récupération fonctionnelle a été assez rapide.

Toutefois, depuis cette date, présente des crises douloureuses précordiales survenant en décubitus, sans que l'on puisse déceler une insuffisance cardiaque caractérisée.

Une série de 10 séances d'intradermiques de l'association Histamine-Histidine a amené une sédation des phénomènes douloureux, paraissant définitive. La tension artérielle, après avoir baissé légèrement à la suite de ces injections, remonte progressivement et reste le point dangereux dont il faut tenir compte dans le pronostic à formuler sur l'avenir du malade.

c) *Angor avec insuffisance cardiaque.*

OBSERVATION N° 7. — *Angor de décubitus. Avec insuffisance cardiaque.*
M. R... Marcel (60 ans). Rentier.

Asystolie d'origine mitrale, très accentuée, chez un malade ayant eu, dit-il, « des rhumatismes dans sa jeunesse ».

Gros œdèmes, cœur en pleine décompensation avec crises douloureuses d'angoisse, extrêmement pénibles. Tachycardie à 110. Tension 10-8.

Le traitement de l'asystolie par la digitaline et les diurétiques amène une bonne résorption des œdèmes et un fonctionnement cardiaque plus satisfaisant, mais il persiste un état de malaise avec douleurs péricardiques très pénibles.

Une série de 12 séances de 1 cc. de l'association Histamine-Histidine, amène une sédation qui dure deux mois, et procure au malade un soulagement très apprécié.

Une crise d'asystolie irréductible entraîne sa mort en quelques jours.

OBSERVATION N° 8. — *Angor de décubitus. Avec insuffisance cardiaque.*
M. L... Henri (58 ans). Retraité.

Scléreux pulmonaire dont la sclérose est consécutive à un emphysème en relation avec des crises d'asthme survenues pendant toute la vie du malade.

Pas de grands signes de défaillance cardiaque. Tension artérielle normale. Pas d'œdèmes des membres inférieurs (petites crises d'œdème pulmonaire, sans conséquences graves, mais persistance d'un état d'angoisse avec douleurs précordiales survenant en décubitus).

Une série de 12 séances d'injections intradermiques de l'association Histamine-Histidine calme les phénomènes angineux qui n'ont pas reparu depuis 6 mois. Le malade mène une vie très calme, et a toujours observé scrupuleusement les prescriptions hygiéno-diététiques.

OBSERVATION N° 9. — *Angor d'effort et de décubitus par insuffisance ventriculaire gauche.*
M. Sch... Julien (53 ans).

Le malade, vu la première fois en mai 1938, présente, depuis plusieurs mois, des douleurs précordiales avec sensation de griffe s'irradiant vers le creux épigastrique et l'épaule gauche, et s'accompagnant d'angoisse.

Les crises apparaissent régulièrement environ 3 à 4 fois par semaine, tantôt à la suite d'efforts, tantôt au décubitus.

A l'examen, cœur décompensé, asystolie mitrale nette, tachyarythmie, foie hypertrophié, œdème des jambes. Réaction de HECHT douteuse, B. W. négatif. Aorte légèrement augmentée de volume et déroulée. T. A. : 17-12.

Le traitement tonicardiaque associé au traitement antisyphilitique amène une amélioration des signes cardiaques, mais il persiste un état d'angoisse qui s'accroît au point de rendre le malade incapable d'aucune activité.

Une série de 12 injections de 1 cc. de l'association Histamine-Histidine réparties en 15 piqûres environ dans la région précordiale, fait disparaître les phénomènes douloureux dès la 3^e séance.

Cette sédation dure depuis 3 mois environ, et le malade peut reprendre une vie normale, quoique d'activité très réduite.

II. — ANGOR SANS LÉSION ORGANIQUE DECELABLE, MAIS VRAISEMBLABLEMENT SYMPTOMATIQUE D'UNE LÉSION CARDIOVASCULAIRE LATENTE (CORONARITE ?)

OBSERVATION N° 10. — *Angor d'effort, vraisemblablement organique, mais sans lésion cardiovasculaire décelable (sclérose coronarienne ?).*
M. M.-H... (57 ans). Retraité.

Angor d'effort survenant à intervalles de plus en plus rapprochés, depuis 3 ans, avec accès de tachycardie et sensations de griffe extrêmement pénibles, à l'occasion des moindres efforts.

Tension artérielle 14-9. Aucune lésion décelable à la radio.

Le traitement classique a amené une amélioration relative, mais il persiste des crises extrêmement pénibles interdisant toute activité au malade, qui, finalement, n'ose plus sortir de chez lui.

Une série de 10 injections de 1 cc. en intradermiques de l'association Histamine-Histidine n'amène pas d'amélioration sensible.

Nous persistons cependant, le patient étant très docile, et au bout d'une vingtaine de séances quotidiennes, les phénomènes douloureux disparaissent, et, avec eux, l'angoisse qui étreignait le malade.

Actuellement, la guérison clinique se maintient depuis 6 mois.

OBSERVATION N° 11. — *Angor certainement organique sans lésion décelable (artérite coronarienne).*
M. M... Alfred (57 ans). Industriel.

Crises apparues depuis 3 ans, augmentant de fréquence au point de réaliser un état de mal angineux durant parfois plusieurs jours.

La morphine et le pantopon sont seuls capables de donner un soulagement passager.

A l'examen, on ne constate rien d'anormal du côté cardiaque ou aortique. Tension normale. Réaction de B. W. et de HECHT négatives.

Au bout de 4 séances d'injections de 1 cc. de l'association Histamine-Histidine, la douleur disparaît, et le malade, malgré nos conseils et nos réserves, tient à reprendre passagèrement son activité pour régler des affaires urgentes. Il meurt subitement dans la nuit.

(Observation analogue à un cas rapporté par le D^r P. VERAN, et montrant combien la cessation des douleurs ne doit pas cesser d'imposer la prudence).

OBSERVATION N° 12. — *Angor d'effort vraisemblablement organique, mais sans lésion organique décelable (sclérose coronarienne ?).*
M. H... Henri (55 ans). Mécanicien.

Angor d'effort très fréquent, rendant toute activité impossible. Tachycardie. Tension artérielle 16-9.

L'examen radiologique ne révèle rien d'anormal. Pas de défaillance cardiaque nette. Le traitement classique semble être devenu inopérant, après avoir réussi dans les premiers mois (l'affection date de 2 ans).

Actuellement, le malade peut encore se déplacer, mais avec une extrême appréhension et sans sortir de chez lui.

Une série de 10 injections de 1 cc. de l'association Histamine-Histidine réparties en une douzaine de piqûres dans la région précordiale, fait disparaître la douleur nettement amendée dès la première séance.

L'amélioration se maintient depuis 6 mois, et permet au malade de reprendre une vie plus normale bien qu'encore peu active.

OBSERVATION N° 13. — *Angor d'effort vraisemblablement organique, sans lésion cardiovasculaire (sclérose coronarienne ?).*

Mme G... Suzanne (63 ans).

Vient consulter le 16-10-38. La malade se plaint de crises douloureuses apparues il y a plus de 2 ans, d'abord espacées, actuellement quotidiennes.

Depuis quelque temps, la douleur débute inopinément au repos, alors qu'auparavant, elle n'apparaissait qu'après une marche ou un effort.

La douleur part du creux épigastrique d'abord, puis remonte à la région sternale avec constriction rétrosternale qui déborde et gagne les deux bras. La crise est courte (10 minutes), mais particulièrement douloureuse. Tension 13-7. Pouls : 78.

L'examen radiographique du cœur ne révèle rien d'anormal.

A partir du 16-10-38, nous pratiquons régulièrement 1 cc. de l'association Histamine-Histidine en injections intradermiques au creux épigastrique et sur la région sternale et précordiale. Les injections sont pratiquées dans la matinée, et permettent, dès la première injection, d'éviter la crise qui se déclenchait quotidiennement depuis quelques semaines.

Le traitement est poursuivi pendant 8 jours sans interruption. La malade ne présente aucune rechute pendant plus d'un mois, mais le 22-11-38, elle revient nous voir, ayant eu une crise la veille. Nous reprenons alors le traitement pendant 21 jours consécutifs, avec un plein succès semble-t-il, puisque la malade, revue à la fin du mois de mars 1939, nous confirme qu'elle n'a plus présenté aucune rechute.

OBSERVATION N° 14. — *Angor d'effort d'origine vraisemblablement aortique sans lésion cardio-vasculaire certaine. Apparue à l'effort. Aorte légèrement élargie.*

Mme B... Germaine (62 ans).

Depuis 10 ans, crises angineuses survenant à l'effort, surtout au moment de la période digestive.

Réactions sérologiques négatives (B. W.-HECHT). Pas de R. A. A. Erêthisme cardiaque. Tachycardie. Tension artérielle 15-9.

La radioscopie montre une aorte semblant élargie dans sa partie initiale.

Traitement par la solution Histamine-Histidine. Les deux premières injections provoquent une sédation passagère. A la troisième injection, la malade est nettement améliorée. Elle marche, ne ressent plus ni griffe angineuse ni constriction rétrosternale dont elle se plaignait tant. Légère baisse tensionnelle, non durable, après chaque injection.

5 injections suffisent à la malade qui déclare « être guérie ». Revue 5 mois après la fin du traitement, la malade n'a accusé, entre temps, aucune récédive.

III. — ANGOR D'ORIGINE TOXIQUE

OBSERVATION N° 15. — *Angine de poitrine d'origine toxique.*
M. F.-P... (48 ans). Ingénieur.

Homme d'excellente santé apparente. Aucune lésion organique, n'a jamais été malade. Fumeur invétéré.

Présente des crises angineuses survenant après un abus de cigarettes, et surtout au repos. En association avec ces douleurs, accuse des vertiges, des palpitations.

En l'absence de toute cause pathologique à ces crises, il semble bien qu'il s'agisse d'angine tabagique.

L'abstention totale du tabac amène en effet la sédation des symptômes observés, mais devient insupportable à notre fumeur.

Une série de 6 séances d'intradermiques de l'association Histamine-Histidine semble avoir amené une modification sensible de la prédisposition aux crises angineuses, qui ne se sont pas reproduites avec un usage modéré du tabac.

OBSERVATION N° 16. — *Angine de poitrine toxique.*
M. G.-F... (32 ans). Instituteur.

Fumeur invétéré, ne présentant aucune lésion organique, et une santé d'apparence très bonne.

Présente, depuis 2 ans, des crises douloureuses précordiales très pénibles avec phénomènes d'angoisse rendant toute activité impossible. La suppression du tabac a amené une amélioration relative, mais il persiste toutefois quelques crises douloureuses survenant à n'importe quel moment.

Rien d'anormal au point de vue clinique ou radiologique. Sérologie négative.

Une série de 10 séances d'intradermiques de l'association Histamine-Histidine amène une disparition totale de ces phénomènes pénibles qui ne se sont pas reproduits depuis 6 mois.

IV. — ANGOR D'ORIGINE REFLEXE

OBSERVATION N° 17. — *Angor d'origine réflexe post-névritique.*
M. G... Charles (36 ans). Menuisier.

Angor survenant au cours de phénomènes de névrite post-traumatique (communiquée par le D^r CHABANIER).

Amputation, par suite de blessure de l'avant-bras par une machine à bois, il y a 18 mois.

Il y a 6 mois, s'est plaint de douleurs, primitivement localisées au territoire cicatriciel, puis irradiant et remontant d'abord dans le bras, puis dans la région précordiale, et réalisant des phénomènes angineux très pénibles.

Cet homme, qui est par ailleurs en excellente santé, a été soulagé dès les premières piqûres, et au bout de 10 séances d'injections intradermiques de l'association Histamine-Histidine, on observe la disparition totale des crises cardiaques.

Nous n'avons pas eu de ses nouvelles depuis.

OBSERVATION N° 18. — *Angine de poitrine réflexe chez un aérophagique.*
M. F... André (27 ans). Voyageur.

Jeune homme robuste, en excellente santé apparente.

Depuis un an, accuse des douleurs dans la région épigastrique, survenant après le repas (dans l'heure qui suit), surtout après absorption de bière, dit-il.

Douleur à type constrictif, parfois s'irradiant dans la région précordiale et l'épaule, accompagnée de baillements, d'éruptions, et d'une sensation d'angoisse extrêmement pénible, avec tachycardie à 110.

Aucun signe objectif de lésions cardio-vasculaires. Aérophagie montrée par la radio de l'estomac, qui révèle une poche à air volumineuse. Aucune lésion du tractus digestif.

Le traitement médical de ces troubles digestifs étant difficile à suivre d'une manière efficace par notre malade étant donné son genre de vie, la thérapeutique par les intradermiques de l'association Histamine-Histidine a amendé dans une très large mesure les phénomènes cardiaques dès la première séance, et, après 10 séances, la guérison clinique semble s'être établie.

OBSERVATION N° 19. — *Angine de poitrine réflexe chez un dyspeptique.*
M. C. H... (38 ans).

Gros mangeur et grand buveur, ce malade présente une aérophagie et une aérocolie amenant des crises cardiaques douloureuses extrêmement pénibles survenant au cours de la digestion, le plus souvent.

Pas d'antécédents pathologiques notables. Pas de lésions décelables au point de vue cardioaortique, sauf une tachycardie considérable au moment des crises (Pouls à 120). Légère sclérose pulmonaire.

Les traitements médicaux des troubles digestifs, et une médication anti-spasmodique, amènent une amélioration sensible, mais laissent néanmoins une persistance des malaises cardiaques dont la cause non élucidée ne tire pas son origine exclusive des troubles digestifs.

Une série de 12 injections de 1 cc. de l'association Histamine-Histidine réparties à chaque séance quotidienne, en une quinzaine de points dans la région précordiale et épigastrique, amène une sédation complète à partir de la 3^e séance.

Amélioration maintenue depuis 3 mois.

V. — ANGOR D'ORIGINE NEVROPATHIQUE

OBSERVATION N° 20. — *Angor d'origine névropathique.*

Mme L. B... (35 ans).

Il s'agit d'une grande nerveuse qui a toujours été mal réglée et sujette à des troubles divers : engourdissement fréquent des extrémités, migraines, troubles digestif nombreux (crises solaires, anxiétés nocturnes).

Sur ce fond névropathique, la malade fait des crises nettement apparentées à l'angine de poitrine, par leur siège rétro-sternal et par l'irradiation de la douleur dans les deux bras, avec prédominance nette dans le bras gauche ; sensation de gonflement et de fourmillement dans le bras gauche, crises d'angoisse dont la durée est généralement d'1/4 d'heure.

La malade ne présente aucune lésion organique décelable ; elle est améliorée depuis qu'elle est traitée régulièrement par les neuro-sédatifs habituels, sans cependant que les crises d'angoisse cardiaque aient complètement disparu.

Nous instituons le traitement par l'association Histamine-Histidine que nous débutons au début d'une crise, en répartissant le contenu d'une ampoule dans le triangle épigastrique, au niveau du plexus solaire.

Le calme apparaît très rapidement, en l'espace de quelques minutes. Nous conseillons à la malade de poursuivre le traitement, et pratiquons encore 12 injections sur la région épigastrique, à 2 jours d'intervalle chacune. Alors que les crises se répétaient plusieurs fois par mois, la malade n'a présenté aucune rechute depuis près de 4 mois.

Dans ce cas de faux angor d'origine névropathique, on peut admettre que l'association Histamine-Histidine représente non seulement un traitement symptomatique sédatif des crises, mais un traitement curatif.

TABLEAU DES RESULTATS OBTENUS
DANS DIVERS TYPES
DE DOULEURS ANGINEUSES
AVEC L'INJECTION INTRADERMIQUE
DE L'ASSOCIATION HISTAMINE-HISTIDINE

	Nombre de cas observés	Très grande amélio- ration	Amélio- ration passagère	Echecs	Pourcen- tage d'amélio- ration
I. — a) Angor avec aortite.	7	5	1	1	85 %
b) Angor avec hyper- tension artérielle.	10	3	2	5	50 %
c) Angor avec insuffi- sance cardiaque .	9	0	3	6	33 %
II. — Angor sans lésion or- ganique décelable .	15	3	2	10	33 %
III. — Angor d'origine toxi- que	4	3	0	1	75 %
IV. — Angor d'origine ré- flexe	6	4	0	2	66 %
V. — Angor d'origine né- vropathique	19	15	1	3	84 %

CONCLUSIONS

I. — Les injections intradermiques d'histamine et d'histidine pratiquées dans la région précordiale et dans la zone de douleur irradiée à l'épaule et au bras, permettent d'obtenir l'atténuation et l'espace-ment des crises douloureuses de l'angine de poitrine, dans une notable proportion de cas.

II. — Ces injections sont parfaitement inoffensives, à la condition d'éviter les fortes doses d'histamine qui pourraient déterminer des perturbations tensionnelles et vasomotrices dangereuses. La dose moyenne est de $1/8^{\circ}$ de mmgr. ; il est prudent de ne pas dépasser $1/4$ de mmgr. par séance.

III. — L'interprétation de l'action sédative exercée par la solution d'histamine-histidine sur les algies cardio-aortiques, restera obscure tant que les hypothèses ne pourront s'appuyer sur des faits expérimentaux bien étudiés.

a) En ce qui concerne l'histamine, il est permis de penser que l'analgésie cutanée déterminée par les injections intradermiques d'histamine, s'étend en profondeur vers les viscères sous-jacents, en vertu d'une sorte de *réflexe analgésique cutané-viscéral*, inverse du réflexe douloureux viscéro-cutané de la crise angineuse.

b) L'interprétation de l'action algo-sédative de l'histidine est plus difficile. Des documents cliniques concordants tendent à établir que l'histidine est douée de propriétés antialgiques très générales, qui s'exercent peut-être avec une certaine électivité sur les filets vago-sympathiques qui forment les plexus nerveux viscéraux.

IV. — De toute façon, le traitement antialgique par l'association aminée histamine-histidine, ne constitue qu'un traitement symptomatique de la douleur : il ne dispense en aucune façon d'appliquer, chaque fois qu'il est possible, le traitement étiologique approprié ; il ne met pas à l'abri des accidents graves qui pèsent sur l'avenir des malades atteints d'angor-pectoris.

Vu et approuvé :

Le Président,

LAUBRY.

Vu : *Le Doyen,*

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANTOINE (Ed.). — Le traitement des spasmes et des douleurs de l'appareil digestif par les injections intradermiques (Soc. Médico-Chirurg. des Hôpit. libres, séance du 5-12-37. *Arch. Hospit.*, p. 715, N° 10, déc. 1937).
- ARON (Emile). — Etude physio-clinique des injections intradermiques. Action de la solution Histamine-Histidine (*Presse Médicale*, N° 56, p. 1037-39, 14 juillet 1937. *Vichy-Médical*, p. 400-404, N° 6, juin 1938).
- BURN (J.-H.) et DALE (H.-H.). — The vasodilatator action of histamine and its physiological significance. L'action vasodilatatrice de l'histamine et sa signification physiologique (*Journ. of Physiol.*, p. 61-185, 214, 1926).
- CHABANIER (Guy). — Etude critique de la valeur antialgique des injections intradermiques de l'Association Histamine-Histidine (*Thèse Paris*, 1939. Le François, Editeur).
- DELHERM et GAJDOS (E. et M.). — L'histamine (Paris, 1936. Vigot Frères, Editeurs).
- DEUTSCH. — Histamin-Iontophorèse in Rheuma-Erkrankungen. Ionisation à l'histamine dans le rhumatisme (*Médec. Klin.*, 27, pp. 1491-93, 9 oct. 1931).
- FONTES et THIVOLLE. — *Le Sang*, N° 6, décembre 1930.
- FREDERICQ (H.). — Action des acides aminés sur la contractilité, le tonus vasculaire, et le métabolisme du cœur isolé du lapin (*Arch. Intern. Physiol.*, t. XX, p. 213, 1922).
- HALBRON (P.) et LENORMAND (J.). — Action de quelques acides aminés sur quelques phénomènes circulatoires (*Journ. Biol. Paris*, 8 juillet 1933).
- HALBRON (P.), LENORMAND (J.) et DARTIGUES (P.). — Traitement de l'angine de poitrine par certains acides aminés (*Presse Médicale*, p. 82, 14 octobre 1933).
- HAZARD (René). — Recherches récentes sur les actions exercées dans l'organisme par les doses minimales de quelques bases azotées (*Rev. de Pathol. comp. et d'Hyg. génér.*, N° 484, pp. 68-88, janvier 1937).
- HEAD. — On disturbances of sensation with especial reference to the pain of visceral diseases. Sur les modifications sensorielles et plus spécialement celles survenant dans la douleur viscérale (*Brain*, 1893, part. 1 and 2. *Am. Journ. of the Med. Sc.*, vol. 105, p. 690, 1893).

HEAD. — L'encéphale. 1893-1896.

KAPPIß. — Die Sensibilität der Bauchhöhle. La sensibilité viscérale (*Klin. Wschr.* 22-10-1925).

LENNANDER. — Beobachtungen über die sensibilität der Bauchhöhle. Observations sur la sensibilité viscérale (*Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. chir.*, t. 10, fasc. 1 et 2, 1932).

LENNANDER. — Weitere Beobachtungen über die sensibilität in Organ. Gefv. Nouvelles observations sur la sensibilité des tissus organiques (*Deutsch. Zeit. f. Chir.*, t. 73, p. 297, 1904).

LENNANDER. — De l'anesthésie locale (T. 45, fasc. 5. Mitteilung Aus den Grinz. Gebieten, Bd. 16. Welertotale Anasthesie, Bd. 15, Heit 5).

LICHTWITZ (A.). — Les algies viscérales. Etudes pathogéniques et thérapeutiques. Amédée Legrand, Editeur.

LENORMAND (J.). — A propos du traitement des ulcères gastriques et duodénaux par les acides aminés (Soc. de Chirurg. Rapport du Prof. Duval, p. 970, 24 juin 1933).

LERICHE (R.). — La chirurgie de la douleur (*Presse Médicale*, N° 32, p. 597, 20 avril 1927).

LERICHE (R.). — Résultats de la chirurgie de la douleur (*Presse Médicale*, N° 35, p. 561, 4 mai 1927).

LERICHE (R.). — Les explorations physiologiques et les interventions curatrices sur le sympathique (*Journ. Médic. Franç.*, t. XXVI, N° 2, 2 février 1937).

MACKENZIE (Sir James). — Les symptômes et leur interprétation (Paris, Alcan, 1920).

MANDL (F.). — L'action de l'injection paravertébrale dans l'angine de poitrine (*Arch. für Klin. Chir.*, 136, 495, 1925).

MANDL (F.). — L'injection paravertébrale. Anatomie et technique. Détermination et application (*Abhl. d. ges. Geb. d. Med. de Vienne*, 1926. *Arch für Klin. Chir.*, 135-136).

PERRAULT (M.). — L'histamine. Sa constitution. Ses origines. Son action (*Progrès Médical*, N° 5, p. 161, 30 janvier 1937).

PERRAULT (M.). — Les voies nouvelles de l'histaminothérapie (*Progrès Médical*, p. 1001, N° 31, 30 juillet 1938).

PIOT. — Quelques applications thérapeutiques de l'histamine (*Thèse Paris*, 1938).

RAVINA et DESCHAMPS. — Extraits organiques et spasme artériel. Un aspect nouveau de la question des hormones cardiaques (*Presse Médicale*, N° 94, p. 1782, 1932).

ROSS. — Brain, X, 350, 1888.

SICARD (S. A.). — Les algies et leur traitement. Questions neurologiques d'actualité (Masson et C^o, 1922).

SICARD et LICHTWITZ. — Du rôle du derme dans le traitement des algies viscérales (*Presse Médicale*, N^o 34, p. 545, 27-4-1939).

SCHWARTZMANN. — Sur quelques extraits d'organes et de tissus à action antiasthmaticque, antispasmodique et tonifiante (*Presse Médicale*, N^o 88, 1933).

TRUELLE (E.). — Etude critique de la valeur antalgique du chlorhydrate d'histidine (*Thèse Paris*, 1935. Legrand, Edit.).

VELENTZAS (A.). — Contribution à l'étude de l'acidothérapie aminée dans l'angine de poitrine (*Thèse Paris*, avril 1934).

VERAN (P.). — Traitement de l'angine de poitrine par les acides aminés (*Paris-Médical*, p. 274-77, N^o 13, 31-3-34).

WEISS et ARON. — Traitement des ulcères gastroduodénaux chez l'homme par les injections d'acides aminés (tryptophane-histidine) (*C. R. Soc. Biol.*, N^o 15, t. CXII, p. 1530).

WEISSENBAACH (R. J.) et PERLES (L.). — Les injections intradermiques d'histamine dans le traitement de la douleur et de la contracture au cours des rhumatismes aigus et chroniques et de certaines névralgies (*Soc. Méd. des Hôpit.*, 24-4-36 in : *Presse Médicale*, p. 721, N^o 35, 29-4-36).

WEISSENBAACH (R. J.) et PERLES (L.). — Les injections intradermiques d'histamine dans le traitement des douleurs symptomatiques des artérites chroniques oblitérantes (*Bulletin Médical*, p. 127, N^o 8, 19-2-38).

TABLE DES MATIERES

Pages

CHAPITRE PREMIER

L'AMINOTHÉRAPIE ANTIALGIQUE	11
a) Actualité de la méthode	11
b) Mode d'action physiologique de l'histidine et de l'histamine.	12
I. — L'histidine : origine, constitution chimique, propriétés, action physiologique et thérapeutique	12
II. — L'histamine : origine, constitution chimique, propriétés, action physiologique et thérapeutique	13
c) Intérêt de l'association histamine-histidine	15

CHAPITRE DEUXIEME

ETUDE PARTICULIÈRE DE LA DOULEUR DES ÉTATS ANGINEUX	16
a) Pathogénie de la douleur angineuse	16
b) Mécanisme et perception des douleurs cardio-aortiques	16
I. — Théorie classique - Insensibilité des viscères.	16
II. — Rôle de la susceptibilité nerveuse dans le mécanisme des douleurs angineuses	17
III. — Mode de perception de la douleur angineuse.	18

CHAPITRE TROISIEME

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR ANGINEUSE	20
a) Comment agir sur la douleur angineuse. Utilisation de la voie intradermique	20
I. — Comment expliquer l'action antialgique des injections intradermiques ?	20
II. — Intérêt du traitement intradermique loco-dolenti. Le dermatome. Théorie métamérique de la douleur projetée	21

III. — Choix des corps antialgiques	23
b) Choix de la solution employée	24
I. — Sa teneur en principes actifs	24
II. — Son excipient	24
c) Technique des injections intradermiques	25
I. — Topographie	25
II. — Matériel	25
III. — Pratique des intradermiques	26
IV. — Quantités à injecter	26
V. — Durée du traitement	26
VI. — Réactions locales et générales	27

CHAPITRE QUATRIEME

OBSERVATIONS	28
I. — Angor avec lésions organiques décelables	29
II. — Angor sans lésion organique décelable	33
III. — Angor d'origine toxique	35
IV. — Angor d'origine réflexe	36
V. — Angor d'origine névropathique	37
CONCLUSIONS	39
BIBLIOGRAPHIE	41

■

IMPRIMERIE RAAB & Cie
13, Rue de la Cour-des-Neues
—— PARIS - 20° ——

■

